

· 综述 ·

肥胖与乳腺癌关系的研究进展

何德 张国君

乳腺癌是世界女性最常见的恶性肿瘤之一,每年新确诊的癌症病例中有 1/10 是女性乳腺癌,每年约有 120 万女性罹患乳腺癌,约 50 万人死于该病^[1]。资料显示,全世界有 9.8% 的男性和 13.8% 的女性被认为是肥胖者^[2]。肥胖已经成为全球的重大公共卫生问题,同时,流行病学资料显示肥胖能增加乳腺癌风险^[3],因而肥胖与乳腺癌的关系日益受到学者们的重视。本文从肥胖人群中乳腺癌患者的临床及生物学机制等方面对肥胖与乳腺癌的研究进展作一综述。

1 肥胖增加乳腺癌等恶性肿瘤患病风险

判定肥胖程度的指标有多种,常用的指标有体质量指数 (body mass index, BMI)、相对体质量、身体脂肪百分比、腰围 (waist circumference, WC)、腰臀比 (waist to hip ratio, WHR) 等。目前,国内外研究衡量肥胖的标准不一致,国际上通用 BMI 作为判定肥胖程度的指标。WHR 的分界值随年龄、性别、人种不同而不同。WC 用来测定腹部脂肪的分布,是腹内脂肪量和总体脂的一个近似指标。BMI 是临床评价肥胖病的常用指标,它不受性别影响,简便实用。世界卫生组织建议 BMI 在 18.5 ~ 24.9 kg/m² 为正常, BMI ≥ 25 kg/m² 为超重, BMI ≥ 30 kg/m² 为肥胖。

目前,研究者普遍认为肥胖者罹患恶性肿瘤的风险增高。Renehan 等^[4]荟萃分析了 141 篇文献,结果显示:在男性人群中, BMI 每增加 5 kg/m² 与食管腺癌、甲状腺癌、结肠癌及肾癌明确相关;在女性人群中, BMI 每增加 5 kg/m² 与子宫内膜癌、胆囊癌、食管腺癌及肾癌明确相关; BMI 增加与绝经后乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌及结肠癌呈弱相关性;在北美、欧洲、澳大利亚及亚太地区,此相关性基本相似,但在亚太地区人群中, BMI 增加与绝经前及绝经后乳腺癌的发生明确相关。

国内一些研究也得出类似的结果。李泓澜等^[5]的研究表明,体质量、BMI、WHR 及 20 岁后体质量增加与绝经后女性乳腺癌危险性呈正相关,而与

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.05.009

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973377);广东省高等学校人才引进项目(粤教师[2008]86号)

作者单位:515041 广东 汕头,汕头大学医学院附属肿瘤医院乳腺中心 汕头大学医学院肿瘤研究中心

通信作者:张国君, E-mail: guoj_zhang@yahoo.com

绝经前女性乳腺癌发生无关。

2 肥胖者乳腺癌的特点

2.1 肥胖者乳腺癌诊断延迟

由于肥胖者乳房体积大,肿块不易触及,钼靶 X 线检查敏感性降低,以及低收入和低教育水平肥胖女性对乳房检查不够重视,这些均导致肥胖患者的乳腺癌首诊延迟,诊断时分期较晚。Stark 等^[6]用多元回归分析方法分析年龄 >40 岁、平均 BMI 为 (29.6 ± 6.6) kg/m² 的 831 例原发性乳腺癌病例,结果显示 80% 的肥胖患者诊断时分期晚(Ⅲ/Ⅳ期)。

2.2 肥胖者乳腺癌的临床特点

目前,一些研究表明肥胖者乳腺癌发病年龄大、肿瘤直径大、淋巴结受累多、复发转移风险高。Ewertz 等^[7]研究显示,肥胖者乳腺癌的特点是:发病年龄大,绝经后比例高,原发肿瘤直径大,淋巴结受累多。肥胖患者的肿瘤 5 年远处转移风险明显升高,而 10 年远处转移率高达 46%。

2.3 肥胖者乳腺癌的病理学及生物学特征

Daling 等^[8]分析 1177 例年龄 <45 岁的乳腺癌患者后发现, BMI ≥ 25.847 kg/m² 者 ER 阴性多见, S 期细胞比例高, 组织学分级高, 细胞核分裂多, 肿瘤体积大。

Gillespie 等^[9]通过对 1312 例 I ~ Ⅲ 期原发性乳腺癌病例进行研究后发现, 肥胖与血管、淋巴管侵犯相关。Vona-Davis 等^[10]进行的一项研究表明, 女性三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)患者中肥胖者占 49.6%, 非 TNBC 肥胖女性占 35.8%, 表明肥胖女性更易罹患 TNBC。

3 肥胖者易患乳腺癌的机制

肥胖与乳腺癌的之间的关联机制仍不清楚, 目前认为一个重要机制是肥胖女性脂肪组织产生过多的雌激素, 肥胖者体内雌激素敏感组织获得较多雌激素的刺激, 促进肿瘤的发生、发展。此外, 与肥胖症相关的激素水平异常, 如胰岛素抵抗、脂肪细胞因子、磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等的异常, 也是乳腺癌发生、发展的重要因素。脂肪组织分泌的多种脂肪细胞因子, 如血管内皮生长因子、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α 、瘦素以及脂联素与乳腺癌的发生发展也密切相关。

3.1 雌激素水平

肥胖对绝经后乳腺癌的影响可能是由于激素水平的改变, 尤其是雌激素增加所致^[11]。目前认为内源性雌激素具有致乳腺癌的作用, 许多研究表明, 雌激素水平增高是乳腺癌十分重要的高危因素之一, 而其中重要的机制之一就是雌激素刺激乳腺癌组织的生长和抑制凋亡^[12]。当体内的雌二醇水平 \geq

1000 pmol/L 时,乳腺癌的发病风险和复发风险会显著增加^[13]。另外,乳腺肿瘤周围的脂肪组织及乳腺肿块中的成纤维细胞的致密层也高表达芳香化酶,而该酶可将雌酮转化为有生物活性的雌二醇,通过旁分泌或是自分泌作用促进肿瘤生长^[14]。

3.2 胰岛素抵抗

肥胖患者常伴有胰岛素抵抗,当空腹胰岛素水平较高时,乳腺癌患者预后差。胰岛素可以磷酸化 Shc 蛋白(一种接合蛋白),激活有丝分裂原激活蛋白激酶信号通路,主要影响细胞的有丝分裂和生长,导致细胞异常增殖,改变细胞生长调控周期等,参与癌症的发生、发展^[15]。高胰岛素血症可促进胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)合成,并增强其活性,而 IGF-1 具有较强促有丝分裂和抗凋亡作用,其过度表达能显著促进肿瘤生长^[16]。IGF-1 可诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞中低氧诱导因子-1 α 蛋白的积聚和血管内皮生长因子的表达,从而促进新生血管形成^[17]。

3.3 炎症因子

肥胖所致的脂肪组织亚临床炎症可能导致胰岛素抵抗和癌症发生、发展^[18]。肥胖患者的脂肪组织中活化的巨噬细胞产生大量促炎介质,包括肿瘤坏死因子、白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)和 IL-6^[19]。这些促炎分子与肿瘤的进展有关,如 IL-6 具有促有丝分裂和抗凋亡作用,并可诱导芳香化酶合成,促进雌激素的合成^[20]。

3.4 瘦素与脂联素

肥胖患者体内促血管生成的脂肪细胞因子生成增加,而抑制血管生成的脂联素生成则减少,这可能是肥胖促进乳腺癌发生的机制之一。Catalano 等^[21]的研究表明瘦素提高脂肪细胞芳香化酶活性和表达,促进雌激素合成。Park 等^[22]的体外实验证实,瘦素可以促进血管内皮细胞的增殖进而促进血管增生,从而增强肿瘤的侵袭性。脂联素是目前发现的唯一一种与肥胖程度呈负相关的脂肪细胞因子,研究发现脂联素抑制 MDA-MB-231 细胞系 cyclin D1 表达使细胞周期停滞,然而其潜在的抗凋亡机制仍待进一步研究^[23]。

3.5 腺苷酸活化蛋白激酶信号通路

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)是细胞能量代谢的调节器,AMPK 促进糖酵解及脂肪氧化,抑制糖异生、脂肪及胆固醇合成。AMPK 可以负调控细胞周期,进而抑制肿瘤细胞增殖^[24]。肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)是由 lkb1 基因编码的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员, LKB1 可以磷酸化并激活 AMPK。瘦素和脂联素能调节 LKB1/AMPK 信号通路。在脂肪基质细胞,瘦素通过抑制 LKB1 进而抑制 AMPK 活性,促进芳香化酶合成,而脂联素能激活 AMPK,抑制芳香化酶的表达,导致雌激素水平下降,

这可能是肥胖增加乳腺癌风险及预后差的分子机制^[25]。

4 肥胖者乳腺癌的治疗

Ewertz 等^[7]研究表明辅助性治疗对肥胖女性患者效果不佳。该研究发现肥胖女性患者接受辅助化疗比正常体质量患者少,她们更倾向于接受内分泌治疗。但是,这项研究没有提供化疗剂量和化疗时间,可能会因治疗不同而致肥胖乳腺癌患者的预后存在差异。有研究发现辅助化疗不当会导致肥胖乳腺癌患者预后更差^[26]。在最近一项研究中,绝经后肥胖乳腺癌患者服用芳香化酶抑制剂阿那曲唑复发的概率较正常体质量患者高,由此推测标准剂量的阿那曲唑可能无法抑制肥胖患者体内的高雌激素水平^[27]。

5 肥胖者乳腺癌的预后特点

多项研究表明肥胖的乳腺癌患者预后较正常体质量乳腺癌患者差,这与肥胖人群乳腺癌临床特点、病理学及生物学特性相关。当然,如前面所述,对肥胖的乳腺癌患者治疗不当也是影响预后的重要因素。一项 5204 例患者参与的研究显示,患者诊断前的体质量与乳腺癌复发和死亡有关系,BMI 每增加 0.5 ~ 2.0 kg/m²,乳腺癌死亡风险提高 1.35 倍,如果 BMI 增加 >2.0 kg/m²,乳腺癌死亡风险提高到 1.64 倍^[28]。

高艳等^[29]收集了 593 例腋窝淋巴结阳性的女性乳腺癌患者的年龄、绝经状态、家族史、BMI、病理检查及临床治疗资料。用 log-rank 检验及 COX 回归分析分别进行总生存(overall survival, OS)的单因素和多因素分析,结果提示:肥胖是影响淋巴结阳性乳腺癌预后的独立不良因素,是影响绝经前患者 OS 的独立不良预后因素,而对绝经后患者不存在这种影响,肥胖与肿瘤大小具有相关性。肥胖患者的肿瘤大,这可能是肥胖的乳腺癌患者预后不良的一个重要原因。

6 结语

乳腺癌发病逐年上升,随着对乳腺癌危险因素较为广泛的流行病学研究,肥胖与乳腺癌的关系也日益受到重视。大量研究表明肥胖是乳腺癌患者预后差的独立因素。肥胖是少数几种可以人为控制的危险因素,因此,控制体质量极其重要。研究表明减轻 10% 体质量可以减少血浆中雌激素、瘦素及胰岛素的水平^[30],确诊乳腺癌后肥胖女性增加运动可以减少乳腺癌死亡风险^[31]。随着对肥胖与乳腺癌关系的深入研究,一些与肥胖关系密切的因子如 IGF-1、脂联素、LKB1/AMPK 等有可能作为药物作用的靶点。研发脂联素受体激动剂或制备重组脂联素将会为乳腺癌的治疗提供新的策略。在中国,有关肥胖

与乳腺癌的相关性研究尚不多见,目前尚无符合国人特点的肥胖评价标准,而且缺乏大型前瞻性临床研究,期待该领域会有更加深入的研究和进展。

【关键词】 肥胖;乳腺肿瘤;雌激素

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality[J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(6): 229-239.
- [2] Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants[J]. Lancet, 2011, 377(9765): 557-567.
- [3] Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States) [J]. Cancer Cause Control, 2002, 13(8): 741-751.
- [4] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. Lancet, 2008, 371(9612): 569-578.
- [5] 李泓澜, 高玉堂, 李奇, 等. 身体测量指标与女性乳腺癌关系的前瞻性队列研究[J]. 中国流行病学杂志, 2006, 27(6): 488-493.
- [6] Stark A, Stahl MS, Kirchner HL, et al. Body mass index at the time of diagnosis and the risk of advanced stages and poorly differentiated cancers of the breast: findings from a case-series study[J]. Int J Obes (Lond), 2010, 34(9): 1381-1386.
- [7] Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(1): 25-31.
- [8] Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma[J]. Cancer, 2001, 92(4): 720-729.
- [9] Gillespie EF, Sorbero ME, Hanauer DA, et al. Obesity and angiolymphatic invasion in primary breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(3): 752-759.
- [10] Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, et al. Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(12): 3319-3324.
- [11] Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(16): 1218-1226.
- [12] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 354(3): 270-282.
- [13] Planas-Silva MD, Waltz PK, Kilker RL. Estrogen induces death of tamoxifen-resistant MCF-7 cells: contrasting effect of the estrogen receptor downregulator fulvestrant[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006, 98(4/5): 193-198.
- [14] O'Neill JS, Elton RA, Miller WR. Aromatase activity in adipose tissue from breast quadrants: a link with tumour site [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1988, 296(6624): 741-743.
- [15] Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance[J]. Diabetes Care, 2001, 24(3): 588-597.
- [16] Lang CH, Fan J, Frost RA, et al. Regulation of the insulin-like growth factor system by insulin in burn patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(7): 2474-2480.
- [17] Tang X, Zhang Q, Shi S, et al. Bisphosphonates suppress insulin-like growth factor 1-induced angiogenesis via the HIF-1 α /VEGF signaling pathways in human breast cancer cells[J]. Int J Cancer, 2010, 126(1): 90-103.
- [18] Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults[J]. JAMA, 1999, 282(22): 2131-2135.
- [19] Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? [J]. J Clin Invest, 2006, 116(1): 33-35.
- [20] Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients[J]. Br J Cancer, 2003, 88(11): 1721-1726.

- [21] Catalano S, Marsico S, Giordano C, et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line [J]. J Biol Chem, 2003, 278(31): 28 668-28 676.
- [22] Park HY, Kwon HM, Lim HJ, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro[J]. Exp Mol Med, 2001, 33(2): 95-102.
- [23] Wang Y, Lam JB, Lam KS, et al. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice[J]. Cancer Res, 2006, 66(23): 11 462-11 470.
- [24] Motoshima H, Goldstein BJ, Igata M, et al. AMPK and cell proliferation-AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer[J]. J Physiol, 2006, 574(Pt1): 63-71.
- [25] Brown KA, McInnes KJ, Hunger NI, et al. Subcellular localization of cyclic AMP-responsive element binding protein-regulated transcription coactivator 2 provides a link between obesity and breast cancer in postmenopausal women[J]. Cancer Res, 2009, 69(13): 5392-5399.
- [26] Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(11): 1267-1273.
- [27] Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21): 3411-3415.
- [28] Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(7): 1370-1378.
- [29] 高艳, 曹水, 任秀宝, 等. 肥胖对淋巴结阳性的乳腺癌患者总生存率的影响[J]. 肿瘤, 2010, 30(11): 960-964.
- [30] Jen KL, Djuric Z, DiLaura NM, et al. Improvement of metabolism among obese breast cancer survivors in differing weight loss regimens[J]. Obes Res, 2004, 12(2): 306-312.
- [31] Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis[J]. JAMA, 2005, 293(20): 2479-2486.

(收稿日期:2011-12-13)

(本文编辑:罗承丽)

何德, 张国君. 肥胖与乳腺癌关系的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(5): 539-544.